Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Morphologie und Enzymausstattung der Jejunalschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollpersonen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
Falk Rainer Knüppel
aus Schwelm/Westfalen

Marburg 1979

Fotodruck Symon und Wagner OHG · 3550 Marburg/Lahn · Biegenstr.5

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Morphologie und Enzymausstattung der Jejunalschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollpersonen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
Falk Rainer Knüppel
aus Schwelm/Westfalen

Marburg 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 28. Mai 1979
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Friedrich Neurath
Referent: Prof. Dr. J. Christian Bode
Correferent: Prof. Dr. Sadegh Massarat

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung 7

2. Methodik 8

2.1 Krankengut 8
2.2 Methoden und Gang der Untersuchung 14
2.2.1 Bestimmung der Schleimhautoberfläche 14
2.2.2 Histologische Untersuchung 14
2.2.3 Biochemische Analyse 15

3. Ergebnisse 18

3.1 Morphologische Untersuchung 18
3.1.1 Untersuchung zur dreidimensionalen Struktur der Dünndarmschleimhaut 18
3.1.2 Histologische Untersuchung 19
3.2 Bürstensaumenzyme 24
3.3 Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels 24
3.3.1 Glykolyse 24
3.3.2 Glukoneogenese 24
3.3.3 Citratzyklus 24
3.3.4 Pentosephosphatzyklus 25
3.3.5 Transaminasen 25

4. Diskussion 33

4.1 Zusammenfassende Darstellung der Wirkungen von Alkohol auf den oberen Verdauungskanal 33
4.1.1 Mundhöhle und Speicheldrüsen 33
4.1.2 Ösophagus 33
4.1.3 Magen 34
4.1.3.1 Beeinflussung der Magensekretion durch Alkohol 34

Seite

4.1.3.2 Akute Schädigung der Magenschleimhaut durch Alkohol 35
4.1.3.3 Alkoholkonsum und chronische Gastritis 36
4.2 Wirkungen von Alkohol auf den Dünndarm 37
4.2.1 Morphologische Änderungen der Dünndarmschleimhaut durch Alkohol 37
4.2.1.1 Akute Wirkung 37
4.2.1.2 Morphologische Änderungen durch chronische Alkoholzufuhr 38
4.2.2 Einfluß von Alkohol auf die Enzymausstattung der Dünndarmschleimhaut 4o
4.2.2.1 Bürstensaumenzyme 4o
4.2.2.2 Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels 41
4.2.3 Einfluß von Alkohol auf die Resorptionsleistung des Dünndarms 42
4.2.3.1 Malabsorptionssyndrom bei chronischen Alkoholikern 42
4.2.3.2 D-Xylose-Test 43
4.2.3.3 Glukose 44
4.2.3.4 Aminosäuren 44
4.2.3.5 Vitamintransport 46
4.2.3.6 Transport von Ionen und Spurenelementen; Aktiver Transport 46
4.2.4 Zusammenhänge zwischen Lebererkrankungen und Magen-Darmveränderungen 47

5. Zusammenfassung 49
5.1 Fragestellung 49
5.2 Methodik 49
5.3 Ergebnisse 49
5.4 Schlußfolgerung 5o

Literaturverzeichnis 51
Lebenslauf 61
Akademische Lehrer 62
Danksagung 63

Tabellen

Seite

Tabelle 1 : Anamnestische Angaben zu den untersuchten Alkoholikern 9
Tabelle 2 : Hautveränderungen, Lebergröße und Leberhistologie bei den Alkoholikern 1o
Tabelle 3 : Serumbefunde der Alkoholiker 11
Tabelle 4 : Enzymaktivitätsvergleich bei einer Kontrollperson 12
Tabelle 5 : Anamnestische Angaben zu den Kontrollpersonen 13
Tabelle 6 : Ergebnisse der dreidimensionalen Analyse der Dünndarmschleimhaut 2o
Tabelle 7 : Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Dünndarmschleimhaut 2o
Tabelle 8 : Aktivität von Enzymen der Dünndarmschleimhaut von Alkoholikern und Kontrollen 26
Tabelle 9 : Zusammenstellung der Ergebnisse von Resorptionsuntersuchungen bei Alkoholikern 45

Abbildungen

Abb. 1 : Mukosaoberfläche der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern und Kontrollen 21
Abb. 2 : Rundzellinfiltration der Dünndarmschleimhaut 22
Abb. 3 : Anzahl und Höhe der Epithelzellen bei Alkoholikern und Kontrollen 23
Abb. 4 : Disaccharidasen-Aktivität 27
Abb. 5 : Aktivität der Hexokinase, Glukokinase, Ketohexokinase 28
Abb. 6 : Aktivität der Phosphofruktokinase und Fruktose-1,6-Diphosphatase 29
Abb. 7 : Aktivität der Succinat-DH, Isocitrat-DH (NAD und NADP-abhängig) 3o
Abb. 8 : Aktivität der Glukose-6P-DH 31
Abb. 9 : Aktivität der Transaminasen 32

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0037

1. Einleitung

Chronischer Konsum größerer Alkoholmengen kann zu Schädigung von fast jedem Organ des menschlichen Körpers führen. Angesichts der Vervierfachung des jährlichen Alkoholkonsums in den letzten beiden Jahrzehnten (7), ist eine Beschäftigung mit den Ursachen und einer möglichen Prävention des Alkoholismus auf der einen Seite ebenso erforderlich wie die Untersuchung der Schädigung des menschlichen Körpers durch chronischen Alkoholmißbrauch.

Im Bereich des oberen Verdauungskanals sind Folgezustände eines akuten oder chronischen Alkoholabusus seit längerer Zeit bekannt. So wurden durch Alkohol bedingte Veränderungen an den Speicheldrüsen, der Mundhöhle und dem Ösophagus beschrieben. Während akute Schädigungen der Magenschleimhaut durch Alkohol eindeutig nachgewiesen werden konnten, bleibt die Frage, ob Alkohol eine chronische Gastritis hervorrufen kann, umstritten.

Morphologische Veränderungen der Dünndarmschleimhaut durch chronischen Alkoholabusus konnten in elektronenmikroskopischen Untersuchungen nachgewiesen werden (76), während lichtmikroskopisch keine Veränderungen gesehen wurden, mit Ausnahme einer Untersuchung an Alkoholikern mit starker megaloblastischen Anämie (33). Daneben wurden zahlreiche Resorptionsstörungen bei Alkoholikern beobachtet.

In der hier vorgelegten Arbeit wurde die Dünndarmschleimhaut bei chronischen Alkoholikern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht.
Es wurden quantitative Messungen zur dreidimensionalen Struktur der Dünndarmschleimhaut und zur Lymphozyteninfiltration in der Mukosa durchgeführt. Daneben wurden die Schleimhautproben auf Veränderungen in der Enzymausstattung untersucht.

2. Methodik

2.1 Krankengut

Untersucht wurden 24 chronische Alkoholiker, die in die Medizinische Klinik bzw. Poliklinik der Universität Marburg aufgenommen wurden. Das Durchschnittsalter der untersuchten Alkoholiker betrug 43 Jahre. Es befanden sich 2 Frauen in dieser Gruppe. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, hatten 8 Patienten in der Zeit vor der Aufnahme an Gewicht verloren, 3 hatten zugenommen. Bei 15 Patienten fanden sich Hautveränderungen, die typisch für Lebererkrankungen sind (Ikterus, Gefäßspinnen, Palmarerythem, Weißfleckung, Dupuytren, Gynäkomastie und weiblicher Behaarungstyp, Umgehungskreislauf, Parotisschwellung, glatte, rote Zunge). Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Leber weist Tabelle 2 auf. Über gelegentliche Diarrhöen klagten 6 Patienten, 5 gaben Schmerzen im Abdomen an, 3 klagten über Übelkeit und Erbrechen. Einen Diabetes mellitus hatten 5 Patienten, 3 davon waren übergewichtig. Wichtige Serumbefunde der Alkoholiker sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Zu Kontrolluntersuchungen wurden 1o dünndarmgesunde Patienten ausgewählt, mit einem Durchschnittsalter von 46 Jahren. Es befanden sich 8 Frauen und 2 Männer in dieser Gruppe. Bei einem Patienten stellten wir einen Laktasemangel fest, sodaß wir diesen Wert und den Wert der Mukosaoberfläche nicht berücksichtigten.
Bei einer Kontrollpatientin entnahmen wir zwei Biopsien, die getrennt aufgearbeitet wurden. Es fanden sich für die Enzymaktivitätsbestimmung mit Ausnahme der Aktivität für die GPT keine größeren Abweichungen (Tabelle 4). Bei der statistischen Auswertung verwendeten wir bei diesem Fall jeweils den Mittelwert der beiden Einzelmessungen.
Die Diagnosen der Kontrollpersonen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Patient	Alter (J.)	Größe (cm)	Gewicht (kg)		Diagnose
1	49	17o	66,2	(-)	Hepatitis
2	67	165	58,3	(-)	Herzinfarkt, Lebercirrhose
3	53	174	62,3		Pankreatitis
4	38	176	74,2		Alkoholrausch
5	46	174	84,5		gastrointestin. Blutung
6	36	167	77,8	(+)	Pleuritis
7	44	168	58,7	(-)	Lebercirrhose
8	41	183	87,8	(-)	Leberparenchymschaden
9	43	172	9o,4	(+)	Diabetes mellitus
1o	44	183	72,o	(-)	Pankreatitis
11	35	168	75,2		Hepatitis
12	48	17o	63,8	(-)	Pankreatitis
13	28	174	75,9		Gastritis
14	56	154	82,7		Herzwandaneurysma
15	46	152	51,8	(-)	Alkoholentzugserscheinungen
16	23	183	67,3		Pankreatitis
17	4o	176	79,4		Lebercirrhose
18	4o	178	7o,o	(+)	Polyneuropathie
19	34	176	65,o		Hepatitis
2o	54	18o	82,8		Leberparenchymschaden
21	4o	175	73,o	(-)	Leberparenchymschaden
22	36	173	97,6		Leberparenchymschaden
23	45	174	76,1		Leberparenchymschaden
24	49	168	61,o		Hyperlipoproteinämie Typ V bei Alkoholismus

Tabelle 1 : Anamnestische Angaben zu den untersuchten Alkoholikern
Gewicht (+),(-): Zu- bzw. Abnahme

Patient	Hautveränderungen bei Lebererkrankung	Lebergröße (cm)	Leberhistologie
1	+	17	/
2	+	16	+++++
3		11	/
4		14	++
5	+	18	+++
6	+	11	/
7		12	++++
8		18	+
9	+	14	/
1o	+	15	/
11		14	++++
12	+	12	+++
13		11	/
14	+	15	/
15	+	14	/
16	+	11	/
17	+	16	+++++
18	+	13	+++
19	+	15	++
2o	+	12	++++
21	+	16	+++
22		15	+
23		16	++++
24		1o	+

Tabelle 2 : Hautveränderungen, Leber-Größe und Leberhistologie bei den untersuchten Alkoholikern

Leberhistol.: + :"Hepatopathie"
++ : Verfettung
+++ : Fettleberhepatitis
++++ : Fibrose
+++++: Zirrhose
/ : nicht untersucht

Untersuchung	normal	leicht pathol.	deutlich pathol.	insgesamt untersucht
Bilirubin (<1)	11	6	7	24
Quick (>75%)	19	2	2	23
GOT (<12)	3	8	13	24
GPT (<12)	11	7	6	24
γ-GT (<28)	/	1	2o	21
AP (<4o)	11	1	5	17
Ges. EW. (>5,8)	21	1	/	22
Albumin(>55%)	15	7	2	24
γ-Globulin (<2o%)	16	4	4	24

Tabelle 3 : Anzahl der normalen, leicht und deutlich pathologischen Serumbefunde bei den untersuchten Alkoholikern

Enzym	Biopsie Nr. 1 (IU/g Protein)	Biopsie Nr.2 (IU/g Protein)
GOT	163,1	165,5
GPT	1o,1	17,8
Hexokinase	4,5	3,3
Glukokinase	8,7	6,6
Keto-HK	4o,4	46,6
G-6-PDH	11,8	13,9
Phospho FK	1o,6	8,3
F-1,6-DP	15,8	2o,3
Succinat DH	4,7	4,3
IDH (NAD)	6,6	6,8
IDH (NADP)	115,2	1o4,1
Maltase	515,o	553,8
Saccharase	172,6	239,9
Lactase	5o,9	5,3

Tabelle 4 : Vergleich der Enzymaktivitäts-werte von zwei parallel entnommenen und getrennt aufgearbeiteten Biopsieproben bei einer Kontrollpatientin (Nr. 8)

Kontroll-personen	Alter (J.)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Diagnosen
1	32	152	1o2	Hypertonie Adipositas Varicosis
2	35		55	Glomerulonephritis
3	46	163	72	Adipositas
4	41	179	69	Hypertonus Durchfälle bei Laktasemangel
5	42	16o	43	euthyreote Struma Colon irritabile psychisch bedingte Anorexie
6	65	17o	59	Verd. auf Bronchial Ca.
7	57	17o	75	Diabetes mell. (durch Diät einstellbar) Colitis simplex
8	66	159	57	geringe Divertikulose des Dickdarm Linksherzinsuffizienz Hyperlipidämie path. Glukosebelastungstest
9	51	16o	74	Verd. auf gastrointestinale Blutung nach Antirheumatika
1o	27	157	47	Durchfälle bei Laktoseintoleranz

Tabelle 5 :Anamnestische Angaben zu den untersuchten Kontrollpersonen

2.2 Methoden und Gang der Untersuchung

Dünndarmbiopsien aus dem oberen Jejunum wurden unter röntgenologischer Lagekontrolle bei 24 Alkoholikern und 1o Dünndarmgesunden mit der Crosby-Kugler-Kapsel entnommen.

2.2.1 Bestimmung der Schleimhautoberfläche

Für die Bestimmung der Schleimhautoberfläche nach CLARKE (16,7o) wurde das Biopsiematerial in Äthanol-Eisessig (3:1) 24 Stunden lang fixiert, in 75% Äthanol gespült und bis zur Weiterverarbeitung in diesem aufbewahrt. Zur Weiterverarbeitung wurde das Gewebe über 5o% Äthanol und Aqua dest. in 1n HCl 5 Minuten bei 6o°C hydrolysiert und in Schiff'sches Reagenz ca 1 Stunde gefärbt (nach FEULGEN). Zur Ermittlung der Zottenanzahl pro Flächeneinheit wurde die Schleimhaut im Auflichtmikroskop photographiert und nach photographischer Vergrößerung wurden die Zotten ausgezählt.
Zur Bestimmung der Schleimhautoberfläche wurden 1o Zotten unter dem Stereomikroskop isoliert und im Durchlichtmikroskop photographiert. Die Zottenoberfläche wurde nach photographischer Vergrößerung kartographisch über eine Flächen-Gewichts-Relation mittels geeichten Papiers bestimmt. Die Oberfläche einer Zotte ergibt sich aus der Summe der kartographisch gemessenen Oberfläche (2 mal berücksichtigt) und dem Produkt aus Durchmesser (im Stereomikroskop vermessen) und Umfang der Einzelzotte.
Die Oberfläche der Schleimhaut pro Quadratmillimeter entspricht dem Produkt aus Zottenzahl (pro mm^2) und durchschnittlicher Oberfläche der Einzelzotte.
Die Kryptenzahl pro Mukosafläche wurde nach photographischer Ablichtung im Durchlichtmikroskop bestimmt.
Die Kryptentiefe wurde auf den photographischen Vergrößerungen der isolierten Einzelzotten vermessen, bei denen die Krypten jeweils mitisoliert wurden.

2.2.2 Histologische Untersuchung

Für die histologische Untersuchung wurde das Gewebe in Formalin fixiert und mit Hämalaun-Eosin angefärbt.

2.2.3 Biochemische Analyse

Für die biochemische Analyse wurde ein Schleimhautstück nach zwei- bis dreimaligem Abtupfen auf Filterpapier gewogen (durchschnittliches Gewicht: 3o mg). Das Gewebe wurde in o,15 % KCl homogenisiert (Potter-Elvehijem-Homogenisator) und bei 9ooo•g in einer Sorvall-Zentrifuge 15 Minuten zentrifugiert. Das dabei gewonnene Sediment wurde in physiologischer Kochsalzlösung homogenisiert und bis zur Bestimmung der Disaccharidasen bei -8o°C aufbewahrt. Der Überstand wurde in einer Beckmann-Zentrifuge bei 42ooo•g 3o Minuten zentrifugiert. In dem hieraus entstandenen Überstand wurden die im Cytosol löslichen Enzyme bestimmt.
Alle Arbeitsgänge nach der Schleimhautisolierung erfolgten bei 0-4°C.
Folgende Enzyme wurden sofort bestimmt: GOT, GPT, Hexokinase, Glukokinase, Phosphofruktokinase. Die weiteren im Cytosol gelösten Enzyme wurden nach Einfrieren bei -8o°C nach 1-3 Wochen bestimmt. Vorangehende Untersuchungen zeigten, daß die Enzymaktivität sich innerhalb dieses Zeitraumes nicht ändert. Es wurden bestimmt: Ketohexokinase, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Fruktose-1,6-Diphosphatase, Succinat-Dehydrogenase, Isocitrat-Dehydrogenase (NAD- und NADP-spezifisch).
Als Disaccharidasen wurden die Maltase, Saccharase und Lactase bestimmt.
Die Proteinbestimmung der Cytosol- und der Disaccharidasen-Fraktion erfolgte nach der Methode von LOWRY (47).

Bei den biochemischen Untersuchungen wurden folgende Testzusammensetzungen benutzt (5,11,18):
Die Aktivität der Transaminasen (GOT, GPT) wurde mit Testpackungen der Firma Boehringer gemessen.

Hexokinase

Triäthanolamin (1oo mM), EDTA (1o mM), $MgSO_4$ (16mM) NADP (25 mM), ATP (1oo mM), G-6-PDH (1mg Protein/2 ml in 3,3 M Ammoniumsulfatlösung), Glucose (5o mM)

Glukokinase

Test nach Hexokinase, dann Nachstart mit Glucose (2,5 M)

Ketohexokinase

Triäthanolamin (5o mM, pH 7,o),KCl (1 M), Fructose (O,3 M), Lactat DH (1o mg Protein/2 ml), Pyruvat-kinase (1o mg Protein/1 ml), Natrium-Fluorid (o,5 M), NADH (7o mM), Phosphoenolpyruvat (o,1 M), $MgCl_2$ (o,5M), ATP (o,2 M)

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Triäthanolamin (1oo mM, pH 7,6), EDTA (1o mM), NADP (25 mM), Glucose-6-Phosphat (2oo mM)

Phosphofruktokinase

Triäthanolamin (1oo mM, pH 7,6), EDTA (1o mM), $MgSO_4$ (16 mM), ATP (1oo mM), NADH (14 mM), Aldolase (1o mg Protein/1o ml), Glycerin-3-Phosphat-Dehydroge-nase (o,2 mgProtein/1 ml), Triosephosphat-Isomerase (o,2 mg Protein/1 ml), Fruktose-6-Phosphat (8o mM)

Fruktose-1,6-Diphosphatase

Triäthanolamin (1oo mM, pH 7,6), EDTA (1o mM), $MgSO_4$ (16 mM), NADP (25 mM), Cysteinhydrochlorid (5oo mM), Phosphoglucose-Isomerase (1 mg Protein/1 ml), G-6-PDH (1 mg Protein/2 ml), Fruktose-1,6-Diphosphat (1o mM)

Succinat-Dehydrogenase

K_2HPO_4 (o,2 M), KH_2PO_4 (o,2 M, pH 7,4), EDTA (1o mM), Cytochrom-C (2 mM), Kaliumcyanid (5o mM), Succinat-Natrium (1 M)

Isocitrat-Dehydrogenase (NAD-spezifisch)

K_2HPO_4 (o,2 M), KH_2PO_4 (o,2 M, pH 7,6), NAD (5o mM), ADP (1oo mM), MgCl (8oo mM), d-l-Isocitrat (16o mM)

Isocitrat-Dehydrogenase (NADP-spezifisch)

Triäthanolamin (1oo mM, pH 7,6), EDTA (1o mM), $MgSO_4$ (16 mM), d-l-Isocitrat (16o mM), NADP (25 mM)

Maltase, Saccharase, Lactase

Natriummaleat-Puffer (o,2 M, pH 6,o), je 5o mM Maltose, Saccharose, Lactose mit Homogenat (5o µl) je 1o Minuten(Maltase), 2o Minuten (Saccharase) bzw. 4o Minuten (Lactase) inkubieren bei 37°C. Glucosebestimmung über Farbreaktion mit Tris-glucoseoxidase (pH 6,9).

Proteinbestimmung (nach Lowry)

$Cu\ SO_4 \cdot 5\ H_2O$ (1 % w/v), $Na_2C_4H_4O_6 \cdot 2\ H_2O$ (2% w/v), Na_2CO_3 (2% w/v in o,1 n NaOH), Folin-Ciocalteau-Reagenz

3. Ergebnisse

3.1 Morphologische Untersuchung

3.1.1 Untersuchung zur dreidimensionalen Struktur der Dünndarmschleimhaut (nach Clarke)

Bei den Alkoholikern wurden die Dünndarmbiopsien innerhalb der ersten Woche ihres Klinikaufenthaltes durchgeführt. Bei manchen Patienten ist eine kurzzeitige Alkoholabstinenz in den letzten Tagen bzw. Wochen vor Klinikseinweisung anzunehmen. Bei der besonderen Berücksichtigung der Alkoholiker, die mit Sicherheit bis wenige Tage vor der durchgeführten Biopsie Alkohol in größeren Mengen getrunken hatten, ergab sich keine wesentliche Änderung zu den hier vorgelegten Ergebnissen.

Die Bestimmung der Mukosaoberfläche ergab für die untersuchten Alkoholiker einen um 2o% niedrigeren Wert im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Für die Zottenzahl pro Quadratmillimeter stellten wir eine Erniedrigung bei den Alkoholikern um 8 % fest. Der Wert für die Oberfläche der Einzelzotte lag bei den Alkoholikern um 1o% niedriger als bei den Kontrollen. Somit ist an der Verringerung der Schleimhautoberfläche bei chronischen Alkoholikern sowohl eine Verkleinerung der Einzelzotte als auch eine Verminderung der Zottenzahl pro Flächeneinheit beteiligt.
Die Zottenhöhe ist bei den Alkoholikern im Verhältnis zu den Kontrollen erhöht, bei einer -schon beschriebenen- verkleinerten Oberfläche der Einzelzotte. Dieser Befund entspricht einem gehäuften Auftreten von fingerförmigen Zotten bei den von uns untersuchten Alkoholikern.

Die Kryptenzahl pro Flächeneinheit liegt bei den Alkoholikern um 5,5 höher als bei den Kontrollen, während sich für die Kryptentiefe eine geringe Erniedrigung um 3 % ergibt.
Entsprechend einer erniedrigten Zottenzahl und einer erhöhten Kryptenzahl bei den Alkoholikern ist das Verhältnis: Kryptenzahl pro Zotte um 20,5 erhöht.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Graphische Darstellung in Abbildung 1.

3.1.2 Histologische Untersuchung

Bei der histologisch-quantitativen Untersuchung der Dünndarmschleimhaut fanden wir eine deutlich höhere Rundzellinfiltration in die Mukosa bei den chronischen Alkoholikern: fast doppelt soviel rundkernige Zellen bei den Alkoholikern als bei den Kontrollpatienten.
Bei der Auszählung der Epithelzellen pro Flächeneinheit der Zottenmukosa und der Vermessung der Höhe der Epithelzellen mittels geeichter Okularskala ergaben sich annähernd gleiche Werte für die beiden untersuchten Kollektive.
Zusammenstellung und graphische Darstellung der Werte in Tabelle 7 und in Abbildung 2 und 3 .

Untersuchung	Alkoholiker			Kontrollen			p
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	
Mukosaoberfläche pro mm^2 (mm^2)	18	1o,8	2,4	9	13,6	2,4	o,oo5
Zottenzahl pro mm^2	18	25,5	7,3	9	27,8	3,2	o,15
Oberfläche je Zotte	18	o,45	o,16	9	o,5o	o,o9	o,2o
Zottenhöhe (µm)	18	55o,2	114,2	9	5o8,5	97,9	o,2o
Krypten pro Zotte	17	7,6	1,9	9	6,3	1,3	o,o3
Kryptenzahl pro mm^2	17	181,8	28,3	9	172,8	21,7	o,2o
Kryptentiefe (µm)	15	164,9	6,4	8	17o,1	8,9	o,1o

Tabelle 6 : Ergebnisse der dreidimensionalen Analyse der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollpersonen

Untersuchung	Alkoholiker			Kontrollen			p
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	
Rundzellen pro 1oo µm	9	5,o	2,6	7	3,1	1,3	o,oo5
Zottenzellzahl/1oo µm	9	22,6	2,o	7	22,4	1,7	o,45
Zottenepithelhöhe (µm)	9	1o,4	o,7	7	1o,1	o,6	o,2o

Tabelle 7 : Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

Legende zu Tabelle 6 und 7 : siehe Tabelle 8

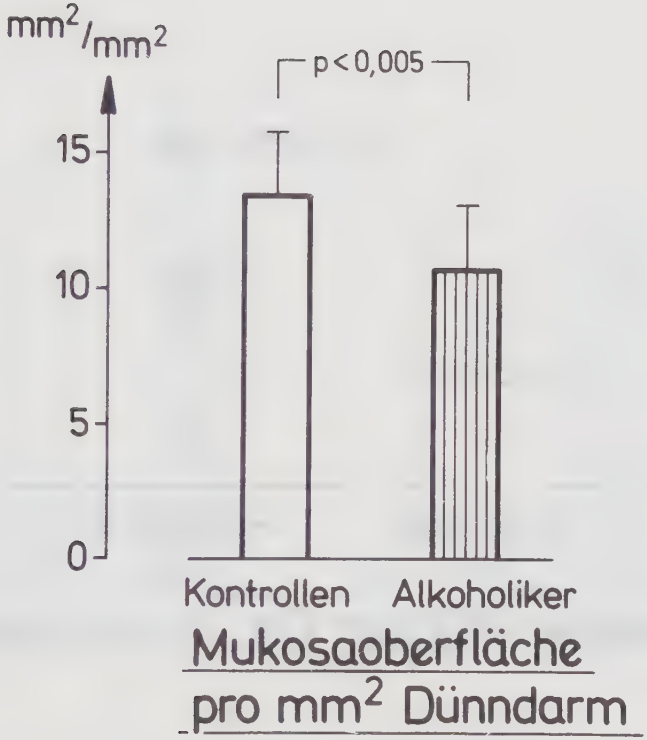

Abbildung 1 : Mukosaoberfläche der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

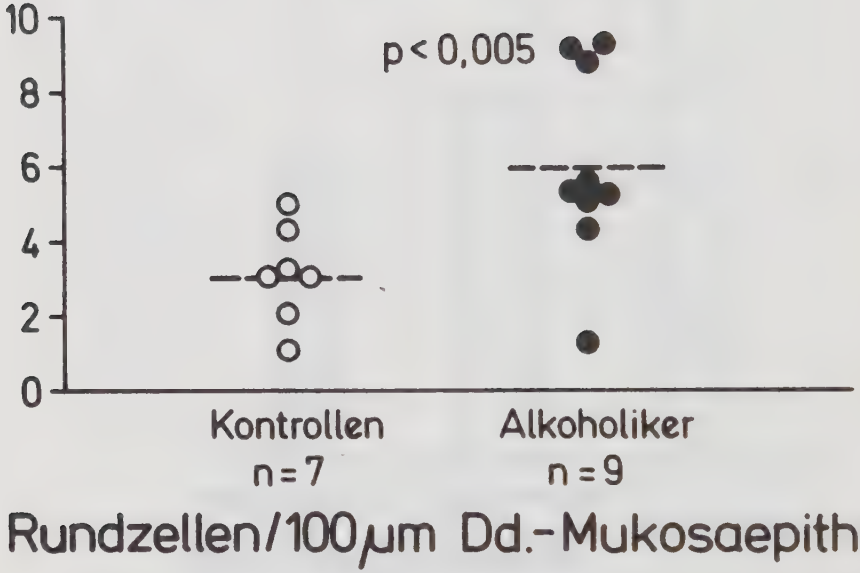

Abbildung 2 : Rundzellinfiltration der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

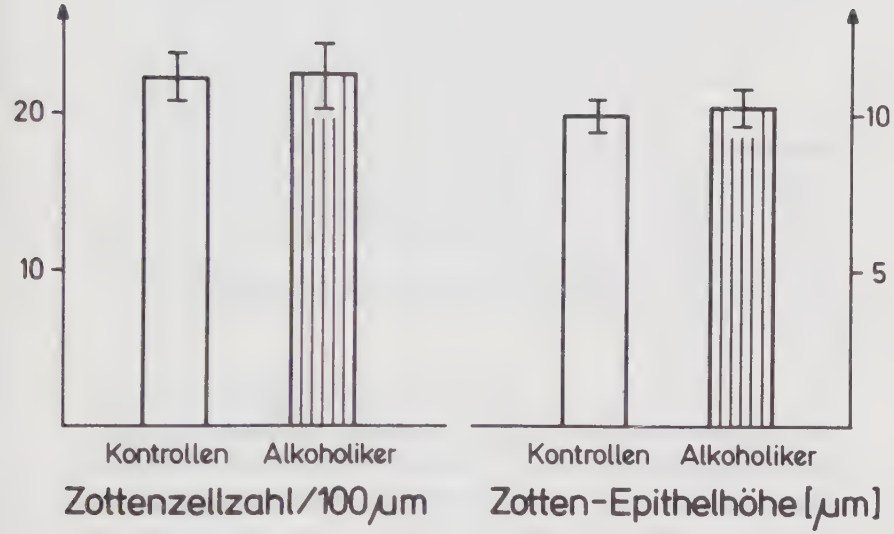

Abbildung 3 : Zahl der Epithelzellen pro 1oo µm Dünndarmschleimhaut und Höhe der Epithelzellen bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

3.2 Bürstensaumenzyme (Disaccharidasen, Tb.8; Abb.4)

Bei den Disaccharidasen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Kollektiven. Die Enzymaktivität der Maltase zeigte bei den Alkoholikern leicht erhöhte Werte, ebenso die Aktivität der Saccharase. Hingegen fanden wir die Aktivität der Lactase bei den Alkoholikern um mehr als 10% erniedrigt. Dieser Unterschied wird wesentlich deutlicher, wenn bei der Alkoholgruppe zwei weit über das Normalkollektivhinausliegende Werte nicht berücksichtigt werden. Dann ergibt sich ein Unterschied von 25% zwischen Alkoholikern und Kontrollen. Sechs Werte bei den Alkoholikern liegen unter dem tiefsten Normalwert.

3.3 Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels

3.3.1 Glykolyse

Die Aktivität der Hexokinase (HK) war bei den Alkoholikern gering erniedrigt (etwa 10%), während die Glukokinase (GK) bei den Alkoholikern eine um 40% erhöhte Aktivität zeigte. Die Aktivität der Phosphofructokinase (F-6-PK) fanden wir bei den Alkoholikern um 15% erniedrigt, die der Fructokinase (Keto-HK) um 10% erniedrigt. (Tabelle 8 und Abbildung 5 u. 6)

3.3.2 Gluconeogenese

Bei der Fructose-1,6-Diphosphatase (F-1,6-DP) fanden wir eine geringe Erniedrigung der Aktivität um 20% bei den untersuchten Alkoholikern. Dabei fällt eine größere Streuung der Werte bei den Alkoholikern im Vergleich zu den Kontrollpersonen auf. (Tab. 8 und Abb. 6)

3.3.3 Citratzyklus

Die von uns bestimmten Enzyme des Citratzyklus zeigten eine Erniedrigung der Aktivität bei den Alkoholikern. Die Aktivität der Succinat-Dehydrogenase (Succ.-DH),

deren löslicher Anteil bestimmt wurde, zeigte eine Erniedrigung um 20%, die der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH, NAD- und NADP-spezifisch) jeweils eine geringe Erniedrigung um 3%. Bei Nichtberücksichtigung eines nach oben herausragenden Wertes bei den Alkoholikern vergrößert sich bei der Succinat-DH der Unterschied zu den Kontrollen auf 30%.(Tab. 8 und Abb. 7)

3.3.4 Pentosephosphatzyklus

Bei der Untersuchung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) ergab sich für den Mittelwert kein Unterschied zwischen Alkoholikern und Kontrollpersonen. Jedoch liegen die Werte der Kontrollen sehr eng um den Mittelwert, während die Werte der Alkoholiker über einen großen Bereich streuen.(Tab. 8 , Abb. 8)

3.3.5 Transaminasen

Die Aktivität der Transaminasen fanden wir bei den Alkoholikern erniedrigt. Bei der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ergab sich eine geringe Erniedrigung um etwa 10%, bei der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) lag die Erniedrigung bei 20%. Auch hier ergibt sich bei Nichtberücksichtigung eines nach oben herausragenden Wertes bei dem Alkoholikerkollektiv eine Vergrößerung des Unterschiedes auf über 30%. (Tab. 8 und Abbildung 9)

Enzym	Alkoholiker			Kontrollen			p
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	
Maltase	22	546,7	209,1	9	536,1	141,9	0,47
Saccharase	22	236,3	110,2	9	225,7	90,1	0,40
Lactase	22	90,0	32,3	8	102,3	45,5	0,30
HK	24	3,1	1,3	10	3,5	1,1	0,20
GK	22	14,5	8,1	10	10,1	4,1	0,025
Keto-HK	23	19,6	10,4	10	21,9	15,7	0,35
F-6-PK	24	8,8	5,3	10	10,6	3,4	0,12
F-1,6-DP	24	18,3	13,2	9	23,1	6,4	0,09
Succ.-DH	23	1,8	1,1	9	2,5	1,3	0,15
LDH(NAD)	24	4,4	2,2	8	4,2	1,7	0,35
LDH(NADP)	24	92,8	34,7	8	100,4	12,7	0,20
G-6-PDH	24	11,7	6,1	8	11,7	4,4	0,49
6PGD	24	127,1	47,0	10	143,5	30,1	0,11
G-P	24	14,1	10,1	10	18,2	6,6	0,12

Tabelle 8 : Aktivität von Enzymen der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollpersonen

Angaben der Enzymaktivität: IU/ g Protein
n: Anzahl der untersuchten Personen
$\bar{x}$: Mittelwert
s: Standardabweichung
p: Ergebnis des Student-Testes

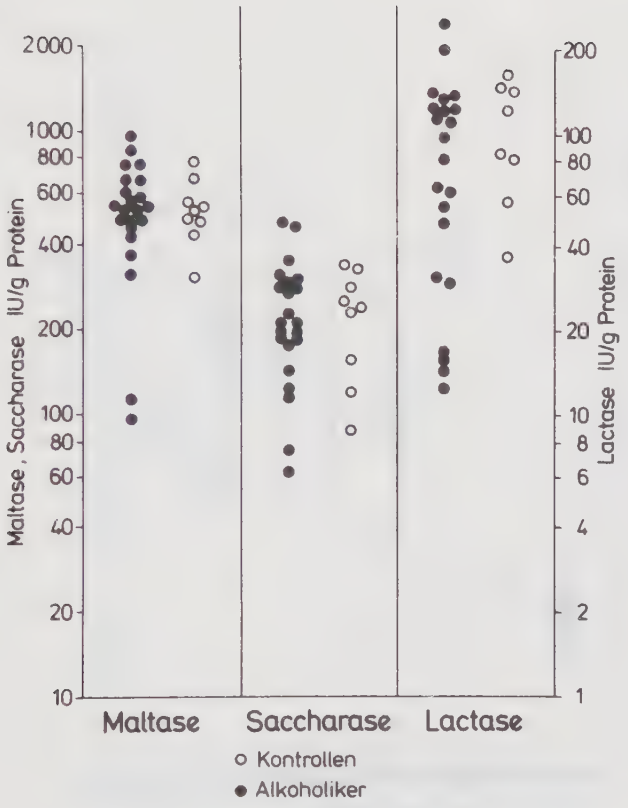

Abbildung 4 : Aktivität der Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen
Ordinate links: Maltase u. Saccharase
Ordinate rechts: Lactase

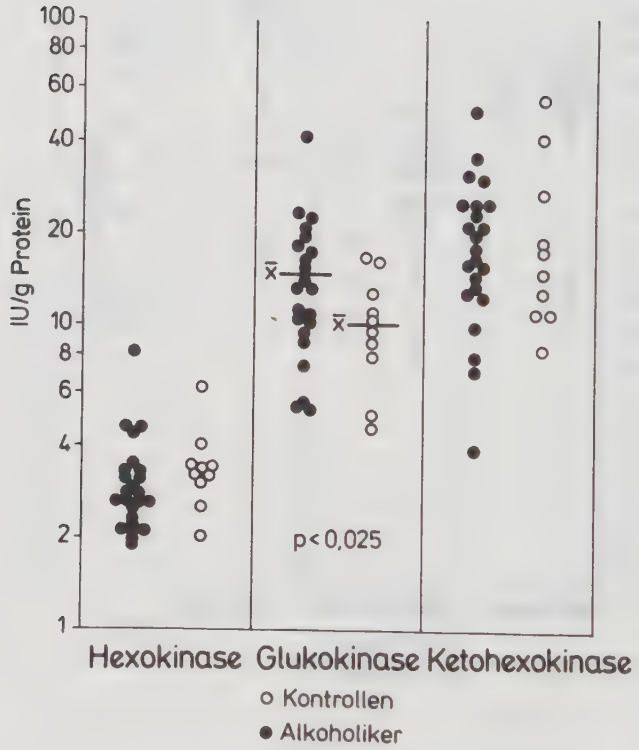

Abbildung 5 : Aktivität von glykolytischen Enzymen der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

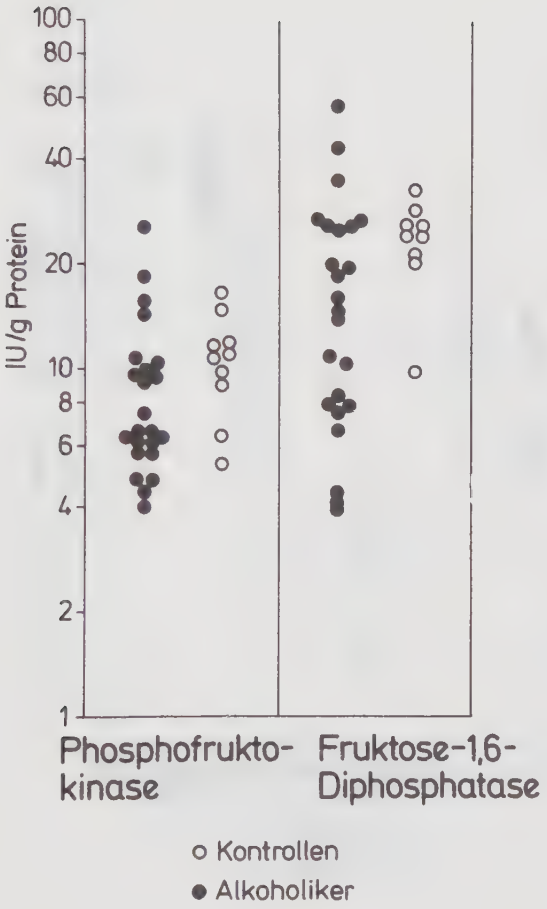

Abbildung 6 : Aktivität je eines Enzyms der Glykolyse und der Glukoneogenese der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

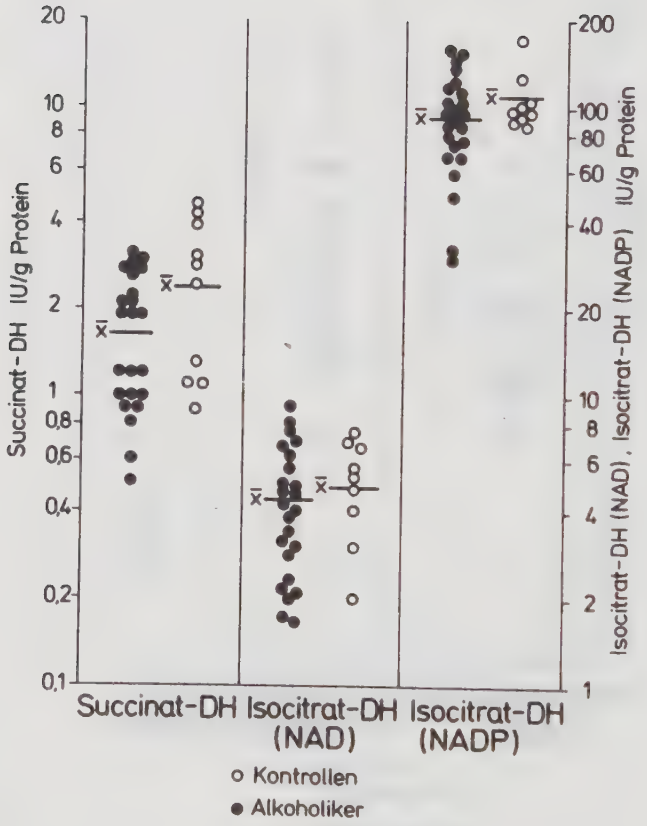

Abbildung 7 : Aktivität von Enzymen des Citratzyklus der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

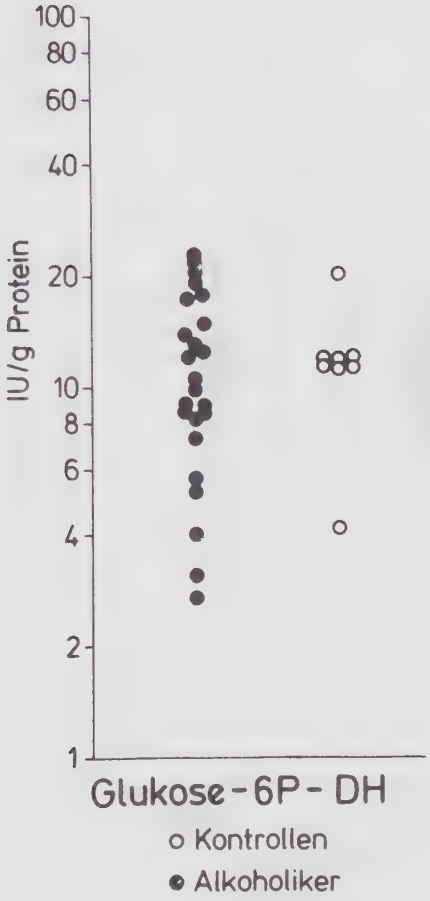

Abbildung 8 : Aktivität eines Enzyms des Pentosephosphatzyklus der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

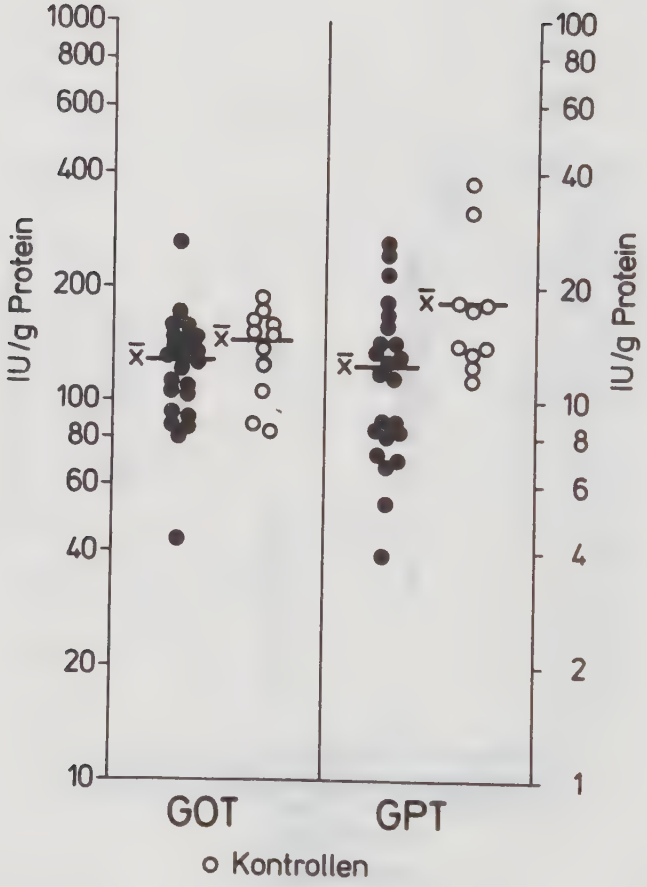

Abbildung 9 : Aktivität von Transaminasen der Dünndarmschleimhaut bei Alkoholikern im Vergleich zu Kontrollen

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassende Darstellung der Wirkungen von Alkohol auf den oberen Verdauungskanal (8)

4.1.1 Mundhöhle und Speicheldrüsen

Bei direkter Einwirkung von Alkohol auf die Mundschleimhaut konnte eine deutliche Steigerung des Speichelflusses beobachtet werden, die jedoch nicht bei Zufuhr des Alkohols über eine Magensonde nachgewiesen werden konnte (4, 5o).

Eine quantitative Messung des stimulierten Speichelflusses ergab bei den untersuchten Alkoholikern mit Leberzirrhose eine Häufung hoher Sekretionsraten bei gleichzeitiger verminderter Proteinausscheidung (22). Dieser Befund entspricht der häufig nachzuweisenden Parotisschwellung bei Alkoholikern. Es zeigte sich eine gewisse Parallelität zu dem Sekretionsverhalten des Pankreas bei Alkoholikern mit Leberzirrhose.

Bei der Auswertung der Daten von Männern mit einem Karzinom der Mundhöhle fand sich eine Abhängigkeit vom Alkoholkonsum dieser Patienten (79). Auch unter Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten dieser Patienten zeigte sich eine deutliche Beziehung zwischen der insgesamt konsumierten Alkoholmenge und der Häufigkeit, mit der Karzinome der Zunge, des Hypopharynx und des Larynx beobachtet wurden.

4.1.2 Ösophagus

Auch bei der Entstehung eines Ösophaguskarzinoms ist ein Zusammenhang mit dem Konsum größerer Alkoholmengen wahrscheinlich (4,59,64,82,87). Durch chronischen Alkoholkonsum steigt das Risiko, an

einem Ösophaguskarzinom zu erkranken, um das Vierfache (32). Obwohl eine Vielzahl weiterer Faktoren für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms ursächliche Bedeutung haben, bleibt ein Zusammenhang zum Alkoholkonsum wahrscheinlich (55,68).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Brachyendoösophagus (Barrett-Syndrom) und chronischem Alkoholabusus wurde aufgrund von Beobachtungen an 1o Alkoholikern mit Zeichen einer Dysphagie festgestellt (52). Eine maligne Entartung der Barrett-Mukosa (54) könnte somit Ursache eines Ösophaguskarzinoms bei Alkoholikern sein.

Nicht selten wird durch Aufnahme größerer Alkoholmengen Übelkeit und Erbrechen ausgelöst. Entscheidend für diese Symptome sind wahrscheinlich zentral nervöse Wirkungen des Alkohols bzw. von Stoffwechselprodukten, die im Zusammenhang mit dem Alkoholabbau entstehen. Durch eine Verminderung des Ruhedruckes des gastroösophagealen Sphinkters, die sich an gesunden Probanden bei höheren Blutalkoholkonzentrationen nachweisen ließ (35), kann die plötzliche Entleerung von Mageninhalt eventuell begünstigt werden.

Durch wiederholtes Erbrechen bei akuter Alkoholintoxikation kann es zu längs verlaufenden, tiefen Schleimhauteinrissen im Bereich der Kardia kommen. Solche Schleimhautdefekte können durch Einreißen größerer Gefäße zu akuten, massiven Blutungen führen (Mallory-Weiss-Syndrom, 49).

4.1.3 Magen

4.1.3.1 Beeinflussung der Magensekretion durch Alkohol

Die lokale Einwirkung von Alkohol auf die Magenschleimhaut und auch die intravenöse Zufuhr führen

im akuten Versuch zu einer Stimulierung der Säuresekretion (14,34,38,4o,59), wobei dieser Effekt dosisabhängig ist.

Bei chronischem Alkoholkonsum wurde hingegen eine erniedrigte Basalsekretion bei 26 von 4o untersuchten Alkoholikern gefunden (8o). Dieser Befund wurde durch Untersuchungen an 34 Alkoholikern ohne chronische Pankreatitis bestätigt (13). Bei Alkoholikern mit einer chronischen Pankreatitis ergaben sich bei dieser Untersuchung noch niedrigere Werte für die Basal- und Maximalsekretion, während die Werte von Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne Alkoholabusus im Normbereich lagen.

4.1.3.2 Akute Schädigung der Magenschleimhaut durch Alkohol

Nach akuter Zufuhr von Alkohol können Schleimhautläsionen beobachtet werden, die von einer Schleimhautschwellung bis zur ausgeprägten hämorrhagisch-erosiven Gastritis reichen. Dieser schon lange vermutete Zusammenhang konnte erst durch bioptische und endoskopische Untersuchungen an Alkoholikern belegt werden (62).
Bei 117 untersuchten Patienten mit hämorrhagisch-erosiver Gastritis fand sich bei 44% der Fälle Alkohol als alleiniger ätiologischer Faktor (17). Die durch Alkohol bedingten Erosionen verteilen sich gleichmäßig über die Fornix-, Corpus- und vor allem auch die Antrumschleimhaut, während die nach einem Trauma oder einer Sepsis auftretenden Schleimhauterosionen vorwiegend in der Corpusschleimhaut lokalisiert sind (78).
Unter Alkoholentzug sind diese Schleimhautläsionen innerhalb weniger Tage bis zwei Wochen reversibel (62).

Im Tierexperiment fand sich nach Instillation von Äthanol in einer Konzentration über 15 % beim Hund eine Störung der Mukosabarriere (19). Es wurde ein Einstrom von H-Ionen in die Schleimhaut bei gleichzeitigem Austritt von Natrium-Ionen aus der Schleimhaut in das Lumen beobachtet. Dieser Befund bestätigte sich in Untersuchungen am Menschen (81). Unter akuter Alkoholeinwirkung beobachtete man bei Untersuchungen am Menschen eine Verminderung der transmuralen Potentialdifferenz, was als Störung der Mukosabarriere gedeutet wurde (25). Auch wurde eine Beeinflussung der Schleimhautpermeabilität durch Alkohol beobachtet. Unter lokaler Einwirkung von Alkohol fand sich eine Zunahme der Permeabilität für Albumin (15) und für Lithium (27).

Diese Permeabilitätsänderungen der Magenschleimhaut können neben einer Übersekretion von Säure die Entstehung einer akuten, alkoholinduzierten Gastritis fördern. Außerdem kommt es durch einen Verlust der normalen Schleimbildung zu einem weiteren Überwiegen der aggressiven Faktoren (2o). Eine Verminderung der lokalen Durchblutung nach Eintritt der Schleimhautschädigung kann ein zusätzlicher Faktor für die Entstehung erosiver Schleimhautläsionen sein (1). Daneben kommt auch den Abbauprodukten des Alkohols, wie Azetaldehyd und Azetat, eine Bedeutung bei der Entstehung einer hämorrhagisch-erosiven Gastritis zu (6o).

4.1.3.3 Alkoholkonsum und chronische Gastritis

Ob chronischer Alkoholabusus zu bleibenden Veränderungen der Magenschleimhaut führen kann, ist bislang nicht eindeutig belegt.
Bei 62 chronischen Alkoholikern, die über 4-8 Wochen abstinent waren, fand sich in der Hälfte der Fälle eine Corpusgastritis, wobei ein Viertel eine atrophische Gastritis aufwiesen (21). Bei der Untersuchung

von Antrummukosa bei 32 Patienten wurde in 65 % der Fälle eine atrophische Gastritis gefunden (21). Auch bei anderen Untersuchungen von chronischen Alkoholikern wurde das gehäufte Auftreten einer chronisch-atrophischen Gastritis beobachtet (14,71). Hingegen konnte in einer Untersuchung an 1006 Patienten, bei denen eine Magenblindbiopsie durchgeführt wurde, keine Korrelation zwischen Alkoholkonsum und einer chronisch-atrophischen Gastritis festgestellt werden (86). Dieser Befund wurde von zwei anderen Untersuchungen bestätigt (62,84).
Bei der Bestimmung von Autoantikörpern gegen Parietalzellen und gegen Intrinsicfaktor bei 150 Alkoholikern fand sich keine Häufung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (67).

4.2 Wirkungen von Alkohol auf den Dünndarm

Erst durch den Nachweis beträchtlicher Alkoholkonzentrationen im Dünndarm richteten sich weitere Untersuchungen über Schädigungen durch Alkohol auch auf diesen Abschnitt des Verdauungskanals. Insbesondere sind Untersuchungen über die Morphologie der Dünndarmschleimhaut, ihre Enzymausstattung und über Resorptionsstörungen bei akuter und chronischer Alkoholzufuhr durchgeführt worden.

4.2.1 Morphologische Änderungen der Dünndarmschleimhaut durch Alkohol

4.2.1.1 Akute Wirkung

Eine einmalige akute Alkoholgabe kann am menschlichen Dünndarm zu einem Erythem und zu subepithelialen Blutungen führen (28). Es wurde dabei ein lokal-toxischer Effekt angenommen.
Im Tierversuch wurden entsprechende Befunde erhoben. Nach einmaliger intragastraler Instillation bei der

Ratte (die Alkoholkonzentration entsprach derjenigen von alkoholischen Getränken) fanden sich unregelmäßig verteilte Erosionen am Dünndarm (3). Die histologische Untersuchung ergab einen Epithelverlust an den Zottenspitzen und eine leukozytäre Infiltration sowie Hämorrhagien in der Lamina propria. Bei höheren Konzentrationen reichten die Veränderungen bis ins mittlere Jejunum hinab. Da diese Erosionen bereits nach zehn Minuten nach intragastraler Applikation auftraten und durch eine Ligatur des Pylorus vermeidbar waren, handelt es sich hierbei wahrscheinlich um eine lokal-toxische Wirkung des Alkohols.

4.2.1.2 Morphologische Änderungen durch chronische Alkoholzufuhr

In den eigenen, hier vorgelegten Untersuchungen interessierten Veränderungen der Dünndarmschleimhaut bei chronischen Alkoholikern.

Die morphometrische dreidimensionale Bestimmung der Schleimhautoberfläche ergab eine Verminderung der Oberfläche um 2o% bei den Alkoholikern im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv. Bei der statistischen Auswertung ergab sich eine Signifikanz von p= o,oo5 (nach Student-Test). Vier der 18 untersuchten Alkoholiker hatten einen Wert unterhalb des 2-s-Bereiches der Kontrollpersonen, bei 1o Alkoholikern lag der Wert unterhalb des 1-s-Bereiches der Kontrollen. Diese Verminderung der Schleimhautoberfläche kann in Zusammenhang stehen mit den von anderen Untersuchungen beobachteten Resorptionsstörungen bei chronischem Alkoholabusus. Für eine verstärkte Regeneration der Schleimhaut bei den Alkoholikern spricht die um 2o% erhöhte Kryptenzahl je Zotte. Da bei diesen Patienten keine Folatbestimmung durchgeführt wurde, können wir einen Zusammenhang der

Schleimhautveränderungen mit einem Folatmangel nicht beurteilen. So zeigten bei drei chronischen Alkoholikern mit starker megaloblastischer Anämie durchgeführte histologische Untersuchungen eine verminderte Zottenlänge, verminderte Mitosenzahl in den Krypten und vergrößerte Zellen der Zotten und Krypten (33). Nach Folattherapie ergab sich eine Reversion der Schleimhautschäden.

Bei der histologisch-quantitativen Auswertung der Rundzellinfiltration in der Schleimhaut (23) ergaben sich deutlich höhere Werte bei den Alkoholikern. So beobachteten wir bei 9 untersuchten Alkoholikern eine um fast 100% gesteigerte Rundzellinfiltration im Vergleich zu den untersuchten Kontrollpersonen. Die für diese Untersuchung ausgewählten Alkoholiker wiesen eine starke Leberzellschädigung (hohe γ-GT) und eine besonders kurze Zeit zwischen letztem Alkoholkonsum und der durchgeführten Dünndarmbiopsie (unter einer Woche) auf. Entsprechend der Tendenz vieler Alkoholiker, ihre Abhängigkeit vom Alkohol nicht wahrhaben zu wollen, konnten in manchen Fällen genaue Angaben zur Menge und Zeitraum ihres Alkoholkonsums nicht festgestellt werden. Dieser Umstand mag neben dem reversiblen Charakter der Schleimhautveränderungen eine Ursache für die negativen Ergebnisse bei anderen Untersuchungen sein. Zusätzliche Bedeutung kommt einer anderen Methodik (keine quantitative Auswertung) und einem anderen Krankengut (Ernährung) zu.

So wurden keine histologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut bei 6 untersuchten Alkoholikern gefunden (65). In dieser Arbeit ist der Abstand zwischen der Dünndarmbiopsie und dem letzten Alkoholkonsum der Patienten nicht zu entnehmen. Auch in anderen Untersuchungen wurden lichtmikroskopisch keine Veränderungen gefunden (41,76).

Die elektronenmikroskopische Aufarbeitung der Dünn-

darmschleimhaut von 4 chronischen Alkoholikern ergab jedoch Veränderungen, die den durch Alkohol bedingten Schädigungen an Leber und Pankreas entsprechen (76). Es fanden sich Veränderungen an den Mitochondrien, am rauhen und glatten endoplasmatischen Reticulum, die als Zeichen einer stärkeren Zellschädigung gedeutet wurden. Diese Befunde konnten durch Untersuchungen am Rattendünndarm bestätigt werden (76).

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen am Rattendünndarm nach einer drei- bis vierwöchigen Alkoholfütterung ergaben eine Höhenabnahme der Zotten, eine Vermehrung der Zellzahl und der Mitosen in den Krypten, verbunden mit einer Aktivitätszunahme der Thymidinkinase (3). Insgesamt waren die Zeichen der Schädigung stärker im Jejunum, die der Regeneration stärker im Ileum sichtbar. Diese Befunde sind charakteristisch für eine chronische Schleimhautschädigung, die mit einer vermehrten Zellabstoßung und einer konsekutiv gesteigerten Proliferation im Kryptenepithel einhergeht (56 b). Die Abnahme der Zottenhöhe zeigt jedoch, daß diese verstärkte Proliferation den durch Exfoliation bedingten Zellverlust an den Zottenspitzen nicht ausgleichen kann. Da dieses Schleimhautbild typisch für eine intraluminale Schädigung ist, kann ein lokaler (toxischer?) Effekt des Alkohols angenommen werden (8).

4.2.2 Einfluß von Alkohol auf die Enzymausstattung der Dünndarmschleimhaut

4.2.2.1 Bürstensaumenzyme (Disaccharidasen)

Die Disaccharidasen sind im äußeren Bereich der Mikrovillimembran lokalisiert und damit einer lokal toxischen Gefährdung besonders ausgesetzt (29).

Unsere Untersuchungen der Aktivität der Maltase und Saccharase ergaben keine Unterschiede zwischen den

Alkoholikern und den Kontrollpersonen (Abb.4). Wir fanden für diese Enzyme keine Bestätigung der Aktivitätsverminderung, die sich bei akuter und chronischer Alkoholzufuhr im Tierversuch (3) und bei Untersuchungen an chronischen Alkoholikern (63) ergab. Eine entsprechende Senkung der Saccharase- und Maltaseaktivität wurde bei chronischen Pilsen-Bier-Trinkern gefunden (48), wobei dieses Bier einen hohen Gehalt an Maltose hat. Bei diesen Patienten fanden sich Diarrhöen.
Für die Laktaseaktivität fanden wir leicht erniedrigte Werte bei den Alkoholikern, wobei der Unterschied auf 25% steigt bei Nichtberücksichtigung von zwei weit über das Normalkollektiv hinausragenderWerte (Abb.4).

Eine Erklärung für erniedrigte Disaccharidase-Werte bei Alkoholikern mag darin liegen, daß die funktionelle Ausreifung der Enterozyten durch eine beschleunigte Zellwanderung verhindert wird (8).
Eine Veränderung der Disaccharidasen-Aktivität ist wahrscheinlich abhängig von einer unmittelbar vorangehenden Schädigung durch Alkohol. Dies und unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten mögen die hier beschriebenen Unterschiede bei der Untersuchung der Disaccharidasen erklären.

4.2.2.2 Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels

Nach akuter Alkoholzufuhr konnte bei drei freiwilligen Personen eine Abnahme der Aktivität der glykolytischen Enzyme festgestellt werden (75). Diese Änderung ist abhängig von der Folsäureversorgung des Organismus. So konnte gezeigt werden, daß eine gemeinsame Gabe von Alkohol und Folsäure eine geringere Abnahme der Enzymaktivität als alleinige Alkoholgabe bewirkte, während alleinige Folsäuregabe eine deutliche Steigerung über den Ausgangswert zur Folge hatte (75). Ebenso ergab sich nach siebentägiger Alkoholgabe an vier Freiwillige eine Aktivitätsabnahme der glykolytischen Enzyme, während eine Aktivitätssteigerung der Pyruvatkinase festgestellt wurde (30).

Die Aktivität der in den eigenen Untersuchungen bestimmten Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels lag bei den untersuchten Alkoholikern im Mittel etwas niedriger als bei den Kontrollen (Tab.8). Die Differenzen sind jedoch nicht signifikant.
Von Interesse sind die niedrigeren Werte der Transaminasen und der Succinat-Dehydrogenase, da bei Ratten, die über längere Zeit Alkohol erhielten, eine analoge Abnahme der Aktivität dieser Enzyme sowohl im Dünndarm als auch in der Leber gefunden wurde (69 a).
Die Aktivitätsabnahme der Succinat-Dehydrogenase kann im Zusammenhang mit elektronenoptischen Mitochondrienveränderungen, die als Schädigung dieser Zellorganellen bei chronischem Alkoholabusus gedeutet wurden (76), als Hinweis für die Richtigkeit der Annahme funktioneller Änderungen gewertet werden.
Die deutlich höhere Aktivität der Glukokinase bei den untersuchten Alkoholikern ist als Hinweis für eine stärkere Glykolyse für die Energieversorgung des Dünndarmepithels bei verminderter O_2-abhängiger Energiegewinnung zu diskutieren.

4.2.3 Einfluß von Alkohol auf die Resorptionsleistung des Dünndarms

4.2.3.1 Malabsorptionssyndrom bei chronischen Alkoholikern

Von 32o Patienten mit einer alkolischen Leberschädigung hatte die Hälfte Zeichen einer Malabsorption (36). Als mögliche Ursache einer Malabsorption bei Alkoholikern wird diskutiert: Pankreasinsuffizienz (74,83), Fehlernährung als Ursache einer Steatorrhö (57), Steigerung der Dünndarmmotilität als Ursache von Diarrhöen nach starkem Alkoholgenuß (65,72), Mangel an Gallensäuren (36), portale Hypertension und Schleimhautveränderungen am Dünndarm (35).
Von den 24 von uns untersuchten Alkoholikern klagten

6 Patienten über Diarrhöen vor der Klinikseinweisung, während 8 Patienten an Gewicht abgenommen hatten.

Auch unabhängig von einer Schleimhautschädigung durch Alkohol, kann eine Proteinmangelernährung allein zu morphologischen Schleimhautveränderungen führen, die mit Malabsorption einhergehen (53,83). Die Bedeutung von Fehlernährung unter den Bedingungen einer chronischen Alkoholzufuhr konnte im Tierexperiment belegt werden (9,31).

Eine Zusammenfassung der verschiedenen Ergebnisse von Resorptionstests bei Alkoholikern aus Arbeiten anderer Autoren gibt Tabelle 9 .

4.2.3.2 D-Xylose-Test

Die Ergebnisse der d-Xylose-Belastung bei chronischen Alkoholikern sind recht unterschiedlich. So wird der Test beeinflußt durch das Vorliegen von Leberzirrhose mit Aszites, Magenresektion und einer Einschränkung der Nierenfunktion, sodaß ein Autor den Test für seine Patienten für unbrauchbar hält (36). Bei 48 Alkoholikern ohne Aszites, Magenresektion oder Niereninsuffizienz fand sich im Mittel ein um 50% erniedrigter 2-Stunden-Wert der Xyloseausscheidung im Harn und ein um 34% erniedrigter 3-Stunden-Wert (37). Hieraus wird eine stärkere Schädigung der oberen Abschnitte des Dünndarm angenommen. Außerdem wird eine Nahrungsabhängigkeit der durch Alkohol bedingten Schleimhautschädigung (und damit der Xyloseresorption) aufgezeigt, wobei neben dem Kohlenhydrat- und dem Proteinanteil besonders dem Fettanteil in der Nahrung ein schützender Einfluß für die Dünndarmschleimhaut zugeschrieben wird: Fett verzögert die Magenentleerung und wirkt resorptionsverzögernd für Alkohol (37). Entsprechend erniedrigte Xylosewerte finden auch andere Untersuchungen (41,73,74,80). Andere Autoren hingegen finden bei chronischen Alkoholikern keine

Veränderungen der Xyloseresorption (46,57,83), jedoch nach akuter oraler Gabe von Alkohol (57). Eine verminderte Xyloseresorption wurde auch im Tierversuch gefunden, wobei Ratten über 4 Monate Alkohol und eine Proteinmangeldiät erhielten (9). Die unterschiedlichen Ergebnisse des Xylose-Tests sind somit auch auf dem Hintergrund einer Fehlernährung zu diskutieren.

4.2.3.3 Glukose

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß bereits nach wenigen Tagen unter Alkoholzufuhr die Glukoseresorption bei Ratten signifikant abnahm (26). Diesem Ergebnis entsprechen In-vitro-Untersuchungen an der Ratte (12).

In Versuchen an der Ratte zeigte sich ein Einfluß von Mono- und Disacchariden, die die Alkoholaufnahme im Dünndarm erhöhen (1o).

4.2.3.4 Aminosäuren

In-vitro und in-vivo durchgeführte Untersuchungen am Rattendünndarm zeigten eine Hemmung des aktiven Transports von l-Phenylanalin durch Alkohol (12,39), während sich für d-Phenylanalin (kein aktiver Transport) kein Einfluß von Alkohol nachweisen ließ (39), bzw. sogar eine Steigerung der Permeabilität (12).

Eine Hypalbuminämie wurde bei 5 von 7 Alkoholikern mit Malabsorptionssyndrom und bei 3 von 8 Alkoholikern ohne Malabsorptionssyndrom gefunden (36). Hierbei sind jedoch die Lebererkrankungen dieser Patienten mit zu berücksichtigen. Bei den von uns untersuchten Alkoholikern zeigte sich in einem Fall eine leichte Erniedrigung des Gesamteiweiß, in 9 von 24 Fällen fanden wir leicht bis deutlich erniedrigte Werte für Albumin, in 8 Fällen waren die Werte für γ-Globulin leicht bis deutlich erhöht (Tab. 3).

Test	Zahl der Patienten	pathologisch (%)	Autor
d-Xylose	55	18	Small 1959
	25	76	Roggin 1969
	37	24	Mezey 1970
	8	0	Lindenbaum 1973
	48	50	Irsigler 1969
	10	30	Krasner 1976
Folsäure			
oral	24	p: 0,01	Halsted 1967
Jejunum	11	73	Halsted 1971
Vitamin A	37	8	Small 1959
Vitamin B 1	20	p: 0,005	Tomasulo 1968
	34	p: 0,001	Thomson 1970
Vitamin B 12	17	47	Roggin 1969
	8	75	Lindenbaum 1975
Fett	27	56	Roggin 1969
	37	35	Mezey 1970
	8	0	Lindenbaum 1975

Tabelle 9 : Zusammenstellung verschiedener Resorptionstests, die bei chronischen Alkoholikern durchgeführt wurden
Modifiziert und erweitert nach Mezey(1975)

4.2.3.5 Vitamintransport

Eine verringerte Aufnahme von Vitaminen wird bei Alkoholikern häufig gefunden, wobei neben einer lokalen Schädigung der Schleimhaut durch Alkohol die Fehlernährung bei chronischen Alkoholikern zu berücksichtigen ist.

So wurde eine verminderte Aufnahme für Vitamin A gefunden (8o), für Vitamin B_1 (41) und erniedrigte Blutspiegel für Vitamin C (6o).

Für Vitamin B_{12} fand sich eine Malabsorption sowohl bei chronischen Alkoholikern als auch bei 4 Freiwilligen unter akuter Alkoholbelastung, bei denen eine Fehlernährung als ursächlicher Faktor für eine Malabsorption ausschied (45,46,73). Neben einer Reduktion der Sekretion des Intrinsic-Faktors wird eine Resorptionshemmung für Vitamin B_{12} im Ileum angenommen, für die eine toxische Alkoholwirkung diskutiert wird (45,46). Der resultierende Vitamin B_{12}-Mangel kann nun seinerseits zu einer Reifungsstörung des Dünndarmepithels und damit zu einer Malabsorption Anlaß geben (8).

Für eine Malabsorption von Folsäure bei Alkoholikern wird eine Mangelernährung stärker verantwortlich gemacht als ein lokal-toxischer Effekt (31). Der resultierende Folsäuremangel scheint für Mukosaveränderungen bei Alkoholikern größere Bedeutung zu haben, da die sich konsekutiv entwickelnde megaloblastäre Anämie mit Veränderungen der Dünndarmschleimhaut einhergehen kann (33).

4.2.3.6 Transport von Ionen und Spurenelementen; Aktiver Transport

Eine Hemmung der Aufnahme von Natrium und Wasser im menschlichen Dünndarm wurde sowohl nach zweiwöchiger Alkoholbelastung gefunden (56) als auch bei chronischen Alkoholikern (63). Diese verminderte Absorption von

Elektrolyten und Wasser wird als Ursache von Diarrhöen bei Alkoholikern diskutiert (41).

Eine Aktivitätsminderung der Na^+- bzw. Na^+- und K^+-abhängigen ATP-ase, sowie ein verminderter ATP- und cAMP-Gehalt der Enterozyten fand sich nach einer akuten Alkoholexposition (3,41,57). Hierbei ist die Abhängigkeit des Aminosäuretransportes von der Aktivität der ATPase von Bedeutung.

Die Aufnahme von Mangan bei gleichzeitiger Alkoholgabe im Rattendünndarm wurde in vivo 2-fach und in vitro 4-fach erhöht gefunden (77).

Erniedrigte Zink-Konzentrationen in der Leber wurden bei mit Alkohol gefütterten Ratten gefunden (2).

Eine Hemmung des Calcium-Transportes im Rattendünndarm nach intragastraler Alkoholinstillation (7,5g/kg KG) konnte im akuten und chronischen Versuch nachgewiesen werden (42,43). Histologisch wurden dabei Nekrosen des Zottenepithels und eine Infiltration von Entzündungszellen in den Krypten gefunden.

Der Bedeutung der Resorptionsänderungen von Spurenelementen und Ionen kann hier im einzelnen nicht nachgegangen werden.

4.2.4 Zusammenhänge zwischen Lebererkrankungen und Magen-Darmveränderungen

Patienten mit einer Leberzirrhose weisen häufiger Veränderungen im Magen-Darmtrakt auf als entsprechende Kontrollpersonen (58). Bei Untersuchung von 12 Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose fand sich in allen Fällen eine ausgeprägte interstitielle Gastritis mit teilweiser Atrophie des Magenfundusepithels (32). Bei Patienten mit portocavalem Shunt traten gehäuft peptische Ulzera auf (24) und es wurde ein Anstieg der Histaminproduktion nach portocavaler Anastomose bei der Ratte gefunden (24).

Umgekehrt ergab die Untersuchung von Patienten mit Magen-Darmulzera eine gleichzeitige Leberschädigung in 15,5% der Fälle (44). Bei alleiniger Berücksichtigung der Patienten mit Sub- bzw. Anazidität stieg dieser Prozentsatz auf 26,9% an.

Bei 15 von 24 Alkoholikern wurde in unserer Untersuchung eine Leberhistologie gewonnen. Die Auswahl dieser Patienten geschah nach klinisch-diagnostischen Gesichtspunkten. In 1o Fällen lag eine deutliche Veränderung des Leberparenchyms vor (Tab.2). Somit ist auch in unseren Untersuchungen eine Beziehung zwischen den gefundenen Dünndarmveränderungen und der Lebererkrankung mit zu berücksichtigen, wobei das Ausmaß einer gegenseitigen Beeinflussung offen bleibt.

Ebenfalls mit zu bedenken ist eine Veränderung der Bakterienbesiedlung des Dünndarms bei Patienten mit Leberzirrhose, bei denen vermehrt Colibakterien und Streptococcus faecalis im Ileum und vereinzelt im Jejunum und Duodenum gefunden wurden, während dieser obere Abschnitt des Dünndarm bei Kontrollpatienten bakterienfrei war (51). Auch wurden vermehrt Antikörper gegen intestinale Mikroben im Serum von Patienten mit Leberzirrhose gefunden (6). Als mögliche Ursache hierfür werden porto-cavale Kurzschlüsse und hierdurch eine ungenügende Wirkung des hepatischen RES im Hinblick auf die Phagozytose von Bakterien, die aus dem Colon in das Pfortaderblut gelangen, angenommen. Zusätzlich kann die erwähnte bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms hierfür mitverantwortlich sein.

5. Zusammenfassung

5.1 Fragestellung

Mit dem Ziel, die Morphologie und die Enzymausstattung der Jejunalschleimhaut bei chronischen Alkoholikern zu untersuchen, wurden bei 24 Alkoholikern und bei 1o gesunden Probanden Dünndarmbiopsien entnommen.

5.2 Methodik

Zur Bestimmung der Schleimhautoberfläche wurde die Mukosa nach dem Mikrodissektionsverfahren von Clarke (16) aufgearbeitet. Die histologische Untersuchung erfolgte nach quantitativen Gesichtspunkten (23). Die Messung der Aktivität der Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels und der Disaccharidasen erfolgte nach Standardmethoden.

5.3 Ergebnisse

Die Mukosaoberfläche war bei den Alkoholikern im Vergleich zu den Kontrollpersonen um 2o% und damit signifikant (p:o,oo5) erniedrigt. Für die Zottenzahl, Zottenhöhe, Kryptenzahl und Kryptentiefe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Es ergab sich eine deutlich vermehrte Kryptenzahl pro Einzelzotte.

Bei der quantitativ-histologischen Untersuchung fanden wir eine deutlich höhere Rundzellinfiltration in der Schleimhaut der Alkoholiker (p:o,oo5). Anzahl und Höhe der Epithelzellen waren annähernd gleich.

Die Aktivität der Disaccharidasen zeigte nur geringe Unterschiede, wobei die Verringerung der Laktaseaktivität hervorzuheben ist.

Die Aktivität der Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels war bei den Alkoholikern leicht erniedrigt, mit Ausnahme der Glukokinase, die eine erhöhte Aktivität bei den Alkoholikern zeigte.

5.4 Schlußfolgerung

Bei chronischen Alkoholikern findet sich -bei unseren Untersuchungen- eine Verringerung der Schleimhautoberfläche, eine vermehrte Rundzellinfiltration in der Schleimhaut, nur geringe Veränderungen bei den Disaccharidasen als Markerenzym des Bürstensaumes und bei den Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Augur, N. A.
Gastric mucosal blood flow following damage by ethanol, acetic acid or aspirin
Gastroenterology 58: 311-32o (197o)

2. Barak, A. J.; Beckenhauer, H.C.; Kerrigan, F.J.
Zinc and manganese levels in serum and liver after alcohol feeding and development of fatty cirrhosis in rats
Gut 8 : 454-457 (1967)

3. Baraona, E. ; Pirola, R.C. ; Lieber, C.S.
Small intestinal damage and changes in cell population produced by ethanol ingestion in the rat
Gastroenterology 66 : 226-234 (1974)

4. Beazell, J.M.; Ivey, A.C.
The influence of alcohol on the digestive tract
Quart. J. Stud. Alcohol 1, 45 (194o)

5. Bergmeyer, H.U. (Hrsg.)
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim, 3. Auflage (1974)
Band I und II

6. Bjørneboe, M.; Prytz, H.; Ørskov, F.
Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver
Lancet, Jan., 58-6o (1972)

7. Bode, J.Ch.
Leberschäden bei chronischen Alkoholikern und ihre sozialmedizinische Bedeutung
in: L. Wannagat (Hrsg.): Kongreßbericht der 8. Lebertagung der Sozialmediziner
Thieme Verlag, Stuttgart, 364-377 (1976)

9. Bode, J.Ch. ; Henne, H.
Verdauungskanal und Alkohol
Internist 19, 116-122 (1978)

1o. Broitman, S.A; Small, M.D.;Vitale,J.J.;Zamchek, N.
Intestinal absorption and urinary excretion of xylose in rats fed reduced protein and thyroxine or alcohol
Gastroenterology 41, 24-28 (1961)

1o. Broitman, S.A.; Gottlieb, L.S.; Vitale, J.J.
Augmentation of ethanol absorption by mono- and disaccharides
Gastroenterology 7o, 11o1-11o7 (1976)

11. Bücher, Th. ; Luh, W.; Pette, D.
Einfache und zusammengesetzte Tests mit Pyridinnucleotiden
in: Hoppe-Seyler ; Thierfelder : Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, 1o. Auflage
Springer Verlag, Heidelberg (1964)

12. Chang,T. ; Lewis, J.; Glazko, A.J.
Effect of ethanol and other alcohols on the transport of amino acids and glucose by everted sacs of rat small intestine
Biochemica et Biophysica acta, 135: 1ooo-1oo7 (1967)

13. Chey, W.Y. ;Kusakcioglu,O.;Dinoso,V.; Lorber, S.H.
Gastric secretion in patients with chronic pancreatitis and in chronic alcoholics
Arch. Intern. Med., 122: 399-4o3 (1968)

14. Chey, W.Y.
Alcohol and gastric mucosa
Digestion, 7: 239-251 (1972)

15. Chowdhury, A.R.; Malmud, L.S.; Dinoso, V.P.
Gastrointestinal plasma protein loss duringethanol ingestion
Gastroenterology, 72: 37-4o (1977)

16. Clarke, R.M.
Mucosal architecture and epithelial cell production rate in the small intestine of the albino rat
J. Anat. 107:519 (1970)

17. Dagradi,A.E.;Lee,E.R.;Bosco,D.L.;Stempien,S.J.
The clinical spectrum of hemorrhagic erosive gastritis
Amer. J. Gastroenterology 60: 30 (1973)

18. Dahlquist, A.
Method for assay of intestinal disaccharidases
Anal. Biochem. 7: 18-25 (1964)

19. Davenport, H.W.
Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 126:657-662 (1967)

20. Dinoso,V.;Chey,W.Y.; Siplet,H.; Lorber, S.H.
Effects of ethanol on the gastric mucosa of the Heidenhain pouch of dogs
Amer.J.digest.Dis. 15: 809-817 (1970)

21. Dinoso,V.P.;Chey,W.Y.
Gastric secretion and gastric mucosal morphology in chronic alcoholics
Arch.Intern.Med. 130: 715-719 (1972)

22. Dürr,H.K.; Bode,J.Ch.; Gieseking, R.; Haase, R.; Arnim,I.
Änderungen der exokrinen Funktion der Glandula parotis und des Pankreas bei Patienten mit Leberzirrhose und chronischem Alkoholismus
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 81: 1322-1324 (1975)

23. Ferguson, A.; Murray,D.
Quantification of intraepithelial lymphocytes in human jejunum
Gut, 12: 988-994 (1971)

24. Fischer, J.E.; Synder, S.H.
Histamine synthesis and gastric secretion after portocaval shunt
Science, 150: 1034-1035 (1965)

25. Geall,M.G.; Phillips,S.F.; Summerskill,W.H.J.
Profile of gastric potential difference in man. Effects of aspirin, alcohol, bile and endogenous acid
Gastroenterology 58: 437-443 (197o)

26. Ghirardi,P.; Marco,A.; Sardini,D.; Marchetti,G.
Changes in intestinal absorption of glucose in rats treated with ethanol
Experientia 27: 61-62 (1971)

27. Gordon, M.J.;Skillman,J.J.;Edwards,B.G.;Silen,W.
Effect of ethanol, acetylsalicylic acid, acetaminopha and ferrous sulfate on gastric mucosal permeability in man
Surgery 76: 4o5-412 (1974)

28. Gottfried,E.B.; Korsten,M.A.; Lieber, C.S.
Gastritis and duodenitis induced by alcohol
Gastroenterology 7o: 89o (1976)

29. Greenberger, N.J.
The intestinal brush border as a digestive and absorptive surface
Am.J. of Sciences 258 No 3, 144-149 (1969)

3o. Greene, H.L.; Stifel,F.B.; Herman,R.H.;Herman,Y.F.; Rosenzweig, N.S.
Ethanol-induced inhibition of human intestinal enzyme activities: reversal by folic acid
Gastroenterology 67: 434-44o (1974)

31. Halsted, C.H.; Robles, E.A.; Mezey, E.
Decreased jejunal uptake of labeled folic acid (^{3}H-PGA) in alcoholic patients: roles of alcohol and nutrition
New Engl. J. of Med. 285: 7o1-7o6 (1971)

32. Hartmann,L.;Cornet,A.;Barbier,J.-Ph.;Ollier,M.-P.; Carnot,Fr.; Benisty, H.
Réactions immunocytaires de la muqueuse gastrique au cours des cirrhoses alcooliques
Sem. Hôp. Paris 5o: 1559-1566 (1974)

33. Hermos,J.A.;Adams,W.H.;Liu,Y.K.;Sullivan,L.W.;Trier,J.S
Mucosa of the small intestine in folate-deficient alcoholics
Ann. of Intern. Med. 76: 957-965 (1972)

34. Hirschowitz,B.I.;Pollard,H.M.;Hartwell,S.W.;London,J.
The action of ethyl alcohol on gastric acid secretion
Gastroenterology 3o: 244-253 (1956)

35. Hogan, W.J.;Viegas de Andrade,S.R.; Winship,D.H.
Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction
J.appl. Physiol. 32: 755 (1972)

36. Hunter,J.B.;Moeller,D.D.;Dunn,G.D.; Klotz,A.P.
Alcoholic liver disease: the role of the small intestine
J.Kans. Med. Soc. 73: 425-43o+44o (1972)

37. Irsigler,K.; Pointner,H.; Kryspin-Exner,K.
Xyloseresorption in Beziehung zu Leberfunktion und Ernährung bei chronischem Alkoholismus
Dtsch. Med. Wschr. 94: 1532-1536 (1969)

38. Irvine, W.T.;Watkin,D.B.; Williams,E.J.
The mechanism by which alcohol stimulates acid secretion
Gastroenterology 39: 41 (196o)

39. Israel,Y.; Salazar,I.; Rosenmann,E.
Inhibitory effects of alcohol on intestinal amino acid transport in vivo and in vitro
J. Nutrition 98: 499-5o4 (1968)

4o. Korman,M.G.; Soveny,C.; Hansky, J.
Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoassay
Gut 12: 619 (1971)

41. Krasner, N.;Cochran,K.M.;Russel,R.I.;Carmichael,H.;Thompson,G.
Alcohol and absorption from the small intestine
Gut 17: 245-251 (1976)

42. Krawitt, E.L.
Effect of acute alcohol administration on duodenal calcium transport
Proceed. Soc. exper. Biol.a Med. 146: 4o6-4o8 (1974)

43. Krawitt, E.L.
Effect of ethanol ingestion on duodenal calcium transport
J. Lab. Clin. Med. 85: 565-571 (1975)

44. Kuss,B.; Mehrabi, V.
Ein Beitrag zur Frage der Krankheitsbeziehung zwischen Geschwürsleiden, Gastritis und Leberschaden
Med. Welt 19: 818-822 (1968)

45. Lindenbaum, J.; Lieber,C.S.
Alcohol-induced malabsorption of vitamin B_{12} in man
Nature 224: 806 (1969)

46. Lindenbaum, J.
Effects of chronic ethanol administration on intestinal absorption in man in the absence of nutritional deficiency
Ann.N.Y. Acad.Science 252: 228-235 (1975)

47. Lowry,O.H.
J. Biol. chem. 193: 265-275 (1951)

48. Madzarovova-Nechejlova, J.
Intestinal disaccharidase activity in adults and chronic Pilsen-beer drinkers
Biologie et Gastro-Enterologie IV: 325-332 (1971)

49. Mallory,G.; Weiss,S.
Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice of the stomach due to vomiting
Am.J.med.Sci. 178: 506-515 (1929)

50. Martin,B.; Pangborn, R.M.
Human parotid secretion in response to ethyl alcohol
J.dent. Res. 50: 485 (1971)

51. Martini, G.A.; Phear,E.A.; Reubner,B.
The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity
Clin. Sciences 16: 35-51 (1957)

52. Martini, G.A.; Wienbeck,M.
Begünstigt Alkohol die Entstehung eines Barrett-Syndroms (Endobrachyösophagus) ?
Dtsch. med. Wschr. 99: 434 (1974)

53. Mayoral,L.G.;Tripathy,K.;Garcia,F.T.;Klahr,S. Bolanos,O.; Gaitis, J.
Malabsorption in the tropics: a second look I. The role of protein malnutrition
Amer. J. Clin. Nutr. 2o:855-883 (1967)

54. Mc Donald, G.B.; Brand, D.L.; Thoring, D.R.
Multiple adenomatous neoplasms arising in columnar-lined (Barretts) esophagus
Gastroenterology 72: 1317-1321 (1977)

55. Mc Glashan, N.D.
Esophageal cancer and contaminated alcoholic spirits
Intern.Pathology 9: 5o-51 (1968)

56. Mekhjian, H.S.; May, D.S.
Acute and chronic effects of ethanol on fluid transport in the human small intestine
Gastroenterology 72: 128o-1286 (1977)

57. Menne, D.; Robinson,J.W.L.; Riecken, E.O.
Anpassungsmöglichkeiten der Dünndarmschleimhaut an verschiedene intraluminale Milieuveränderungen
Gastroenterology 14: 42o-433 (1976)

58. Perez, A.
Intestinal function in chronic alcoholism
Ann.N.Y. Acad. Science 252: 215-227 (1975)

58. Pörl, W.; Weige,W.
Leberzirrhose nach Magenresektionen, bei Magen- Duodenalgeschwüren und Geschwürsnarben
Dtsch. Med. Wschr. 94: 2167-2170 (1969)

59. Rosbech,J.; Videbaek,A.
On the etiology of esophageal carcinoma
J.Nat. Canc. Inst. 15: 1565-1573 (1955)

60. O'Keane,M.; Smith,S.; Goldberg,A.
Gastric erosions caused by home-brewed lager
Lancet 9:795-797 (1971)

61. O'Keane, M.; Russell,R.J.; Goldberg,A.
Ascorbic acid status of alcoholics
J. of Alcoholism 7: 6-11 (1972)

62. Palmer, E.D.
Gastritis: a re-evaluation
Medicine,Balt. 33: 199-290 (1954)

63. Perlow,W.; Baraona,E.; Lieber,C.S.
Symptomatic intestinal disaccharidase
deficiency in alcoholics
Gastroenterology 72: 680-684 (1977)

64. Piquet,I.; Tison
Alcohol et cancer de l'oesophage
Bull. Acad. Med.(Paris) 117: 236 (1937)

65. Pirola, R.C.; Bolin, T.D.; Davis, A.E.
Does alcohol cause Duodenitis?
Amer. J. of Dig. Diseases 14,No 4: 239-244 (1969)

66. Pirola, R.C.; Davis, A.E.
Effects of intravenous alcohol on motility of
the duodenum and of the sphincter of Oddi
Aust. Ann. Med. 1: 24-29 (1970)

67. Pitchumoni, C.S.; Lopes,J.D.; Glass, G.B.J.
The prevalence of gastric autoantibodies
in chronic alcoholics
Amer. J. Gastroenterol. 64: 187-190 (1975)

68. Pothe,H.; Voigtsberger,P.
Zur Epidemiologie und Diagnostik des
Ösophagus-Karzinoms
Dt. Gesundh.-Wesen 31: 2148-2150 (1976)

69. Puurunen,J. ;Karppanen,H.;Kairaluoma,M.;Larmi,T.
Effects of ethanol on the cyclic AMP system
of the dog gastric mucosa
European J.Pharmacol. 38: 275-279 (1976)

69 a.Pohl, C.
Einfluß einer chronischen Alkoholzufuhr auf
einige Stoffwechselbereiche bei der Ratte
Dissertation, Marburg , in Vorbereitung

7o. Riecken, E.O.; Sahlfeld, M.; Lorenz-Meyer, H.
Quantitative Untersuchungen zur dreidimensionalen Struktur der Dünndarmschleimhaut bei Gesunden und Patienten mit einheimischer Sprue
Dtsch. med. Wschr. 1o1: 51-53 (1976)

71. Roberts, D.M.
Chronic gastritis, alcohol and non-ulcer dyspepsia
Gut 13: 768 (1972)

72. Robles, E.A. ; Mezey,E.; Halsted,C.H.; Schuster, M.M.
Effect of ethanol on motility of the small intestine
Hopkins Med. J. 135: 17-24 (1974)

73. Roggin, G.M.; Iber,F.L.; Kater,R.M.H.; Tabon,F.
Malabsorption in the chronic alcoholic
Hopkins Med. J. 125: 321-33o (1969)

74. Roggin, G.M.; Iber,F.L.; Linscheer, W.G.
Intraluminal fat digestion in the chronic alcoholic
Gut 13: 1o7-111 (1972)

75. Rosenzweig, N.S.; Herman, R.H.; Stifel, F.B.
Ethanol inhibition of the effect of folic acid on jejunal glycolytic enzyme activities
Am. J. Clin. Nutr. 23: 67o-671 (197o)

76. Rubin,E.; Rybak,B.J.; Lindenbaum,J.; Pierson,C.D.; Walker,G.; Lieber,C.S.
Ultrastructural changes in the small intestine induced by etanol
Gastroenterology 63: 8o1-814 (1972)

77. Schafer, D.F.;Stephenson,D.V.;Barak,A.J.; Sorrell,M.F.
Effects of ethanol on the transport of manganese by small intestine of the rat
J. Nutr. 1o4: 1o1-1o4 (1974)

78. Schmidt-Wilcke, H.A.; Martini, G.A.
Akute und chronische Alkoholschäden im Bereich des Gastrointestinaltraktes
Dtsch. med. Wschr. 1oo: 7oo-7o5 (1975)

79. Schwartz, D.; Lellouch,J.; Flamant, R.; Denoix,P.F.
Alcohol et cancer. Résultats d'une enquête retrospective
Rev.franc.Etud.clin.biol. 7: 590 (1952)

80. Small, M.; Lonzarini,A.; Zamchek,N.
Disturbances of digestive physiology following acute drinking episodes in "skid-row" alcoholics
Amer. J. Med. 27: 575-585 (1959)

81. Smith, B.M.;Skillman,J.J.;Edwards,B.G.; Silen,W.
Permeability of the human gastric mucosa
New Engl. J. Med. 285: 716 (1971)

82. Steiner, P.E.
The etiology and histogenesis of carcinoma of the esophagus
Cancer 9: 436-452 (1956)

83. Sun, D.C.H.;Albacete,R.A.; Chen, J.K.
Malabsorption-studies in cirrhosis of the liver
Arch. Intern. Med. 119: 567-572 (1967)

84. Tanaka, K.
Effects of alcoholic drinks on the human stomach
Jap. J. Gastroent. 69: 36-45 (1972)

85. Tandon, B.N.;Sharma,P.B.; Narayan,S.S.; Ramalingaswami,V.
Small intestine in protein malnutrition
Amer. J. Clin. Nutr. 21: 813-819 (1968)

86. Wolff, G.
Does alcohol cause chronic gastritis?
Scand. J. Gastroent. 5: 289-291 (1970)

87. Winter, W.W.; Gross, L.J.
A study of etiological factors in cancer of the esophagus
Cancer (Philad.) 14: 307 (1961)

Lebenslauf

Am 25. Juni 1951 wurde ich als zweites von insgesamt drei Kindern des Kaufmanns Karl-Heinz Knüppel und seiner Ehefrau Herta, geborene Frank, in Schwelm/ Westfalen geboren.

Ostern 1957 wurde ich in die Gemeinschaftsschule Westfalendamm in Schwelm eingeschult, die ich vier Jahre besuchte. Nach bestandener Aufnahmeprüfung trat ich Ostern 1961 in die Sexta des Märkischen Gymnasiums Schwelm ein. Nach vier Jahren entschied ich mich für den neusprachlichen Zweig dieser Schule, den ich bis zum Abitur im Sommer 1969 besuchte.

Zum Wintersemester 1969/7o schrieb ich mich in die naturwissenschafliche Fakultät der Universität Marburg ein und belegte die Fächer Biologie, Physik und Chemie.

Vom September 197o an nahm ich an einem halbjährigen Kursus für Laienmitarbeiter in der Kirche am Missionsseminar in Hermannsburg teil.

Vom April 1971 bis September 1972 leistete ich meinen Ersatzdienst als Krankenpfleger im Städtischen Krankenhaus von Schwelm ab.

Im Wintersemester 1972/3 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Marburg, das ich mit dem dritten Teil des Staatsexamens im Herbst 1978 abgeschlossen habe.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

In der Vorklinik:

Amon, Babel, Dehnicke, Dimroth, Fruhstorfer, Haberich, Hensel, Hildebrandt, Golenhofen, Karlson, Keil, Koecke, Perst, Petry, Richter, Rohen, Thoenes, Wendt, Wesemann

In der Klinik:

Bode, Buchholz, Daume, Dombrowski, Dauner, Egbrink, Ehrhardt, Eschenbach, Eißner, Exner, Friederich, Ganz, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Hermann, Hildebrandt, Hort, Ihm, Kaffarnik, Kalbfleisch, Klaus, Koransky, Kleinsasser, Lange, Lorenz-Meyer, Martini, Maroske, Pohlen, Riecken, Rodeck, Rohde, Schaumlöffel, Schmitz-Moormann, Siegert, Sodomann, Straub, Troidl, Willenbockel , Zelder

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bode für die Aufstellung und Überlassung des Themas dieser Arbeit. In unermüdlicher Zusammenarbeit erstreckte sich seine Hilfe auf die Durchführung und Auswertung unserer Untersuchungen.

Auch Herrn Dr. Schwerk möchte ich besonders danken, der bei der Auswahl der Patienten half und die Dünndarmbiopsien durchführte.

Für die gute Zusammenarbeit im Labor von Prof. Bode bin ich sehr dankbar, im besonderen für die stete Hilfe von Frau Dr. Bode und von Frau Wittkamp.

Herrn Prof. Riecken und Herrn Dr. Lorenz-Meyer danke ich für die jeweilige Überlassung der mikroskopischen Apparate zur Durchführung der morphologischen und histologischen Untersuchungen.

Herrn Dietz danke ich für die viele Mühe, die er mit der photographischen Vergrößerung zur Bestimmung der Schleimhautstruktur hatte, als auch für die Vergrößerung der Abbildungen, die Herr Dupke freundlicherweise anfertigte.